

УДК 678.674:616-089.843

10.15407/polymerj.40.04.216

Огляд

Ненасичені естери та полімерні матеріали на їх основі медичного призначення

Т.В. Руденчик, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України
48, Харківське шосе, м. Київ, 02160, Україна

Огляд присвячено ненасиченим естерам із подвійними зв'язками фумарової кислоти, зокрема пропіленфумаратам, які здатні до реакції кополімеризації з утворенням біодеградабельних полімерних матеріалів як перспективних полімерних матриць для вивільнення лікарських препаратів. Синтез пропіленфумаратів і полімерів на їх основі привертає увагу багатьох учених світу та є актуальним. Представлено методи синтезу, очищення, а також вплив вибору реагентів, каталізаторів, інгібіторів та умов реакції на кінцеві властивості пропіленфумаратів. Продемонстровано створення біополімерів на їх основі з використанням різних мономерів, різними способами ініціювання та застосування в медичній практиці. Показано, що полімерні матеріали на основі пропіленфумаратів біосумісні, здатні пролонговано вивільняти лікарські речовини, здатні до біодеградації, зумовлюючи їх застосування без повторного оперативного втручання для видалення. Це перспективні матеріали, придатні для використання як імплантаційні матеріали в реконструктивній хірургії.

Ключові слова: поліпропіленфумарат, кополімеризація, біодеградація, біосумісність, ортопедія, остеогенез.

Вступ.

Останнім десятиріччям велике зацікавлення з боку вчених викликає синтез ненасичених естерів та створення на їх основі полімерних матеріалів медичного призначення для використання як імплантаційних матеріалів у реконструктивній хірургії.

Реконструктивна хірургія орієнтована на створення конструкцій, що будуть забезпечувати відновлення, зміцнення та покращення функцій тканин. Матеріали, які застосовуються в тканинній інженерії, повинні мати спектр спеціальних властивостей. Перш за все вони повинні зберігати свою форму та мати достатні міцнісні характеристики до тих пір, поки нова тканина в місці імплантації не відновиться повністю, підтримувати ріст клітин, бути біосумісними, біодеградабельними, а продукти біодеградації не повинні бути токсичними [1].

Біодеградуєчі полімери – найпоширеніші матеріали, які використовують у клініці завдяки механічним властивостям, які легко контролювати шляхом варіювання складу полімеру, морфології пор, характерних для тканинної інженерії [1].

Одним із таких привабливих біодеградабельних ненасичених естерів є поліпропіленфумарат (ППФ) – лінійний поліестер, основними перевагами якого є подвійні зв'язки фумарової кислоти, завдяки яким відбувається зшивання радикальною полімеризацією з утворенням ковалентної полімерної сітки. Зшиті полімери на основі ППФ здатні до біодеградації за рахунок гідролізу естерних зв'язків із утворенням біосумісних

продуктів біодеградації, тому їх використовують в ортопедії протягом багатьох років [2–4].

Швидкість деградації композитного матеріалу можна регулювати змінюючи початкову молекулярну масу ППФ і коефіцієнт зшивання при формуванні композиції. Пропіленгліколь і фумарова кислота (мономери, які використовують при отриманні ППФ) – біосумісні речовини [5].

Крім того, у поєднанні з відповідною системою ініціатора (пероксид бензоїлу), біодеградабельні полімери на основі ППФ придатні для ін'єкційних застосувань, в яких вони можуть бути зшиті *in situ* з утворенням твердих полімерних сіток в місці дефекту, що представляє особливий інтерес при відновленні дефектів неправильної форми, крім того здатність до біодеградації забезпечує мінімальне хірургічне втручання [2, 3, 6].

Завдяки біосумісності, біодеградації та придатності для ін'єкцій полімери на основі ППФ були широко вивчені задля їх біомедичних застосувань, таких як виготовлення ортопедичних імплантатів [7], основи для тканинної інженерії [8–12], біологічно активних систем пролонгованого вивільнення [13–18] і засобів трансплантації клітин [2, 19].

Існують різні методи синтезу пропіленфумаратів, що відрізняються використанням різних реагентів (фумарил хлориду та діетилфумарату), каталізаторів та інгібіторів, а також методів їх очищення.

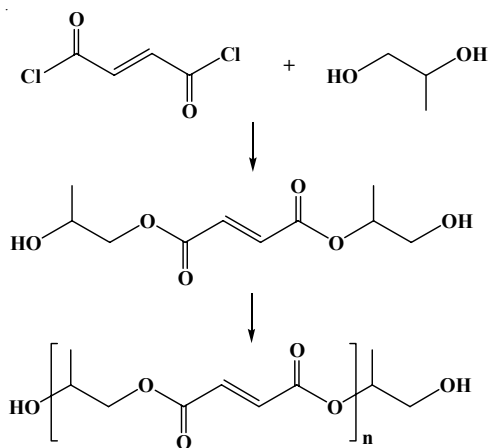


Рис. 1. Схема реакції синтезу ППФ

Ненасичені олігоестери синтезовані на основі фуларил хлориду.

Авторами [5] двоступеневою реакцією пропіленгліколю та фуларил хлориду за співвідношення 1:3, з використанням каталізатора триоксиду стибію та утворенням проміжного продукту біс(гідроксипропіл) фуларат) синтезовано ППФ середньої (до 1500) молекулярної маси (рис. 1). Для видалення каталізатора отриманий продукт розчиняли в хлороформі та центрифугували з наступним висадженням петролейним ефіром. Далі проводили випарювання на ротаційному випарювачі. ППФ являє собою ненасичений лінійний поліестер для можливого використання як ін'єкційного, біодеградуємого матеріалу для ортопедії.

Авторами [3, 20] двоступеневою реакцією синтезовано ППФ (рис. 2) із пропіленгліколю та фуларил хлориду за наявності K_2CO_3 та води для розчинення неорганічної солі. Органічну фазу відділяли та сушили з сульфатом натрію. Після випарювання розчинника отриманий ди-(2-гідроксипропіл) фуларат піддавали переестерифікації з утворенням ППФ. ППФ у хлороформі очищували шляхом осадження петролейним ефіром із наступним випарюванням на ротаційному випарювачі. Встановлено, що змінюючи час переестерифікації можна отримувати ППФ різної молекуляр-

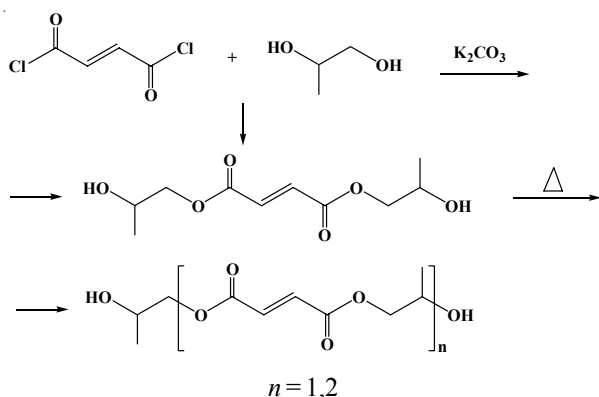


Рис. 2. Схема реакції синтезу ППФ

ної маси.

Ненасичені олігоестери синтезовані на основі діетилфуларату.

Однак отримання полімерних матеріалів із фуларатів із високореактивними кінцевими групами, такими як фуларилхлорид, пов'язано зі значним утворенням побічних продуктів. Тому був розроблений метод синтезу ППФ із діетилфуларату та пропіленгліколю як двоступеневий процес із утворенням проміжної сполуки біс(гідроксипропіл) фуларату [2].

Так, авторами [2, 19, 21–24] синтезований ППФ на основі діетилфуларату та пропіленгліколю з утворенням проміжного продукту біс(гідроксипропіл) фуларату (рис. 3). Як каталізатор використано $ZnCl_2$, як інгібітор – гідрохінон. Для очищення продукту розчин ППФ у метиленхлориді декілька разів промивали водним розчином HCl (для видалення каталізатора). Подальше очищення розчину полімеру відбувається промиванням дистильованою водою та насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, а розчинник упарювали на ротаційному випарювачі з подальшим вакуумним сушінням.

Отримання ППФ бажаної молекулярної маси здійснювали варіюванням температури та часу реакції. Молекулярна маса зростає зі збільшенням часу реакції, а також після очищення, яке приводить до видалення низькомолекулярних продуктів. Так, отримано ППФ із низькою молекулярною масою ($M_n = 1260$) і ППФ із вищою молекулярною масою ($M_n = 2260$) [25], ППФ із молекулярною масою в діапазоні 500 – 4000 [2], із молекулярною масою 1700 [26], із молекулярною масою 4600 [6], із молекулярною масою 1900 [22] та ППФ із молекулярною масою 2200 [24].

Авторами [27] синтезовано олігоестер із діетилфуларату, 1,2-пропандіолу, проміжного продукту діоксипропілфуларату з наступною його конденсацією за підвищеної температури (рис. 4) до необхідної молекулярної маси (2000–2300). Як каталізатор переестерифікації по чергово використано хлористий цинк, *n*-толуолсульфофосфору, дибутилділаурат олова, як інгібітор – *n*-метоксифенол. Для очищення від низькомолекулярних домішок і каталізатора розчин олігоестеру в хлори-

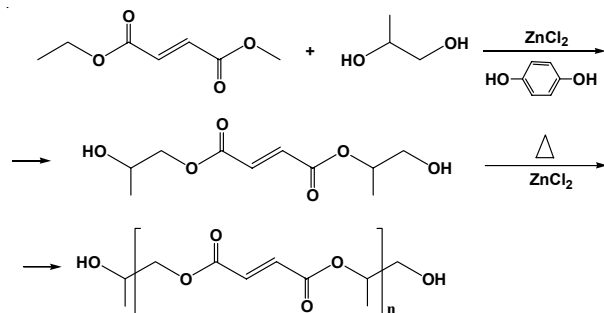


Рис. 3. Схема реакції синтезу ППФ

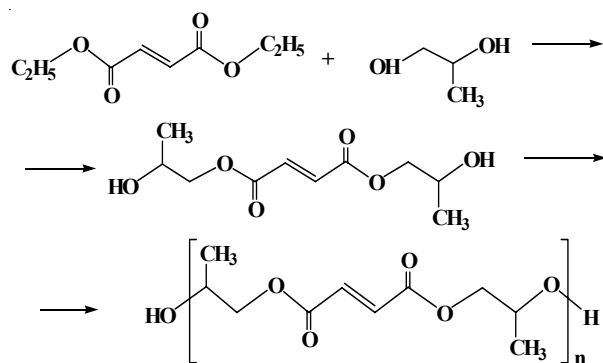


Рис. 4. Схема реакції синтезу ППФ

стому метилени промивали дистильованою водою, розділяли водну та органічну фазу. Органічну фазу упарювали на ротаційному випарювачі до повного видалення хлористого метилену. Досліджено вплив різних каталізаторів на перебіг синтезу олігооксипропіленфумарату та визначено, що перспективним каталізатором є *n*-толуолсульфокислота.

Відомі також ППФ, синтезовані з діетилфумарату та пропіленгліколю реакцією *транс*етерифікації з використанням каталізатора – *p*-толуолсульфонової кислоти з молекулярною масою 1300–124000 [28].

Отже, зважаючи на використання різних реагентів, каталізаторів та інгібіторів, залишається актуальним синтез ППФ, вибір останніх та оптимальних методів очищення готового продукту.

Тому, методом високотемпературної переетерифікації діетилфумарату 1,2-пропандіолом і подальшої конденсації утвореного діоксипропілфумарату за підвищеної температури нами були синтезовані олігооксипропіленфумарати (ООПФ) з використанням каталізатора – хлористого цинку та інгібітора – *n*-метоксифенолу. Очищення синтезованих олігомерів від низькомолекулярних продуктів поліконденсації та каталізатора здійснювали двома методами. Перший метод полягав у промиванні водою розчину олігоестеру в органічному розчиннику, що не змішується з водою (хлористому метилені), з наступним видаленням останнього на ротаційному випарювачі. Другий метод очищення – вакуумна дистиляція. Досліджено вплив методів очищення на властивості та реакційну здатність ООПФ і встановлено необхідність вакуумної дистиляції естерів, які будуть використовуватись при синтезі уретанів і промивання водою при використанні ООПФ як мономеру радикальної кополімеризації [29].

Очищені ППФ можуть бути використані для зшивання полімеру з утворенням ковалентних полімерних біодеградабельних сіток які широко використовуються в біомедицині [2, 21].

Полімерні матеріали на основі ненасичених олігоестерів для медицини.

Полімерні матеріали на основі ППФ піддаються модифікації властивостей за рахунок зміни молекуляр-

ної маси компонентів, наприклад ППФ, їх складу або комбінації з різними матеріалами та вибору мономерів із утворенням різноманітних композитів. Таким чином можна контролювати необхідні механічні властивості та швидкість біодеградації [3, 5].

При поєднанні ППФ із різними мономерами, здатними до зшивання, можна отримати нові деградабельні полімерні матеріали із заданими властивостями [2].

При створенні композиційних матеріалів можуть бути використані додаткові компоненти, такі як пороутворювач (хлорид натрію) або (β -трикальцій фосфату) для поліпшення механічних властивостей [4, 5].

Полімерні матеріали на основі ППФ отримують радикальною полімеризацією з використанням різних способів ініціювання (хімічного та фотоініціювання), мономерів різної природи.

Полімерні матеріали на основі ППФ для медицини, отримані полімеризацією з використанням хімічних агентів як ініціаторів.

Доведено, що використання мономерів сприяє підвищенню механічних властивостей, завдяки чому отримані полімерні матеріали більше нагадують трабекулярну кістку. При хімічно ініційованому зшиванні ППФ зазвичай як ініціатор використовують пероксид бензоїлу [30], а як прискорювач – N,N' -диметил-4-толуїдин [2, 4, 5]. Як мономери при синтезі полімерних матеріалів на основі ППФ найчастіше використовують *N*-вінілпіролідон (ВП), метилметакрилат, полі(етиленгліколь)-диметакрилат, ППФ-діакрилат і діетилфумарат.

Відомі композити на основі ППФ за різного співвідношення ППФ/ВП і ППФ/ВП/ β -трикальційфосфату розроблені для використання як ін'єкційної пастти, здатної заповнювати кісткові дефекти будь-якої форми та розмірів. ВП виступає як мономер, β -трикальційфосфат – як стимулятор остеогенезу, хлорид натрію – як пороутворювач, пероксид бензоїлу як ініціатор, N,N' -диметил-*n*-толуїдин – як прискорювач. Дослідження *in vivo* показали, що отримані полімери біосумісні та біодеградабельні. Наявність β -трикальційфосфату у композитах спричиняє підвищення механічних властивостей та сповільнення біодеградації, в той час як зразки, що не містять у структурі β -трикальційфосфату мають недостатню міцність та не придатні для заміни кісткової тканини. Встановлено, що збільшення вмісту хлориду натрію або пероксид бензоїлу сприяло зростанню міцності та модуля стиснення [11, 31]. Вищезазначені композити мають механічні властивості, які відповідають вимогам для заміни трабекулярної кісткової тканини та можуть застосовуватись як біоматеріал для ортопедії (кістковий цемент) [32].

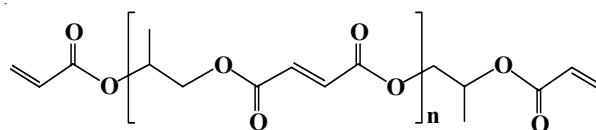


Рис. 5. Структурна формула ППФ-діакрилату

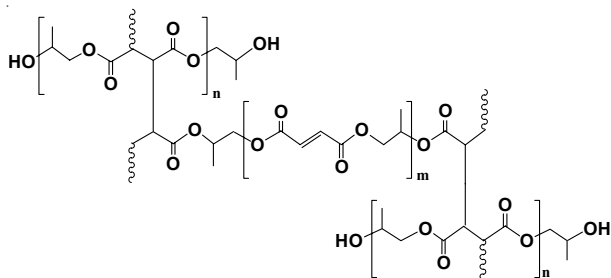


Рис. 6. Структурна формула ППФ/ППФ-діакрилату

У роботі [33] з ППФ і кальційфосфатного цементу (тетракальцій фосфат/дикальцій фосфат) отримано композити з використанням ВП, пероксид бензоїлу (ініціатора), N,N-диметил-*n*-толуїдину (каталізатора) та ангіогенного агента Rg1 як лікарської речовини. Встановлено, що при збільшенні концентрації кальційфосфатного цементу композити менш цитотоксичні та мають вищі значення показників механічних властивостей. Отриманий композит може використовуватись для запобігання колапсу некротичної кістки при лікуванні остеонекрозу головки стегнової кістки.

Авторами [3, 26] з розчину ди-(2-гідроксипропіл) фумарату в дихлорметані та триетиламіну і акрилоїлхлориду отримано ППФ-діакрилат (рис. 5).

Радикальною полімеризацією синтезовано нові біодеградабельні полімерні сітки на основі ППФ і ППФ-діакрилату (рис. 6) з використанням ініціатора пероксид бензоїлу та N,N-диметил-*n*-толуїдину. Отримані полімери мають високі механічні властивості широкого діапазону залежно від співвідношень подвійних зв'язків ППФ/ППФ-діакрилат і молекулярної маси ППФ-діакрилату. Отримані полімерні матеріали деградують шляхом гідролізу естерного зв'язку до водорозчинних біосумісних продуктів розкладу: пропіленгліколь, фумарова кислота та полі(акрилова кислота-ко-фумарова кислота). Високі механічні властивості та деградація до біосумісних продуктів дає змогу використовувати досліджувані полімерні матеріали ППФ/ППФ-діакрилат як біоматеріали в ортопедії та тканинній інженерії [3].

Відомі нанокompозити, отримані з ППФ і ППФ-діакрилату та вуглецевих нанотрубок, які запропоновано використовувати як ін'єкційні матеріали, що здатні зшиватися *in situ*, для використання в ортопедії та тканинній інженерії [34].

Отримані полімерні сітки ППФ/ППФ-діакрилат, що містять мікрочастинки полі(DL-лактід-ко-гліколева кислота) з використанням пороутворювача NaCl, ініціатора пероксид бензоїлу та N,N-диметил-толуїдину. Гістологічні дослідження показали ріст кісткової тканини в області дефектів, полімерні сітки можуть бути використані в інженерії кісткової тканини [10].

Отримані полімерні матеріали на основі ППФ, полі(етиленгліколь)-диметакрилату (рис. 7) як мономе-

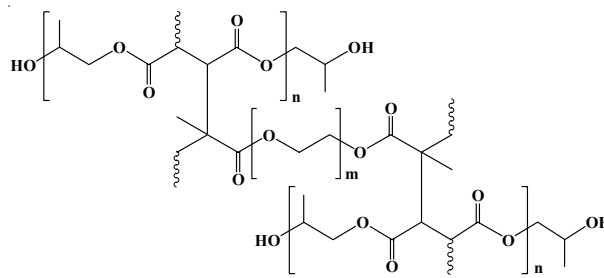


Рис. 7. Структурна формула ППФ / полі(етиленгліколь)-диметакрилату

ру та β-трикальційфосфату з використанням пероксид бензоїлу та N,N-диметил-*n*-толуїдину [35]. Отримані полімерні матеріали ППФ/полі(етиленгліколь)-диметакрилат мають покращені механічні властивості за рахунок введення β-трикальційфосфату та запропоновані для використання як ін'єкційні, зшиті *in situ* біодеградабельні полімерні композити для ортопедії та тканинної інженерії.

Авторами [17, 18] розроблено композити ППФ-полі(лактід-ко-гліколева кислота)-поліетиленгліколь із різними дозами остеогенного тромбінового пептиду TP508 із використанням пороутворювача NaCl, ініціатора пероксид бензоїлу та каталізатора N,N-диметил-*n*-толуїдину. Результати досліджень *in vivo* отриманих композитів демонстрували контрольоване вивільнення пептиду та ріст кісткової тканини на межі дефекту.

Відомі амфифільні блок-кополімери, синтезовані шляхом переестерифікації гідрофільного метоксиполіетиленгліколю різної молекулярної маси і гідрофобного ППФ (рис. 8). Отримані термозворотні кополімери – біодеградабельні кополімери з ненасиченими подвійними зв'язками вздовж ланцюга макромолекули, які можуть піддаватися як фізичному, так і хімічному гелеутворенню, відкривають великі перспективи при використанні в тканинній інженерії як матриці для вивільнення лікарських препаратів [36].

У роботі [37] ненасичений ППФ підданий реакції зшивання з використанням мономеру 1-вініл-2-піроллідінону, за наявності розчинних (ацетат кальцію, глюконат кальцію та пропіонат кальцію) і нерозчинних (гідроксиапатит) солей кальцію як наповнювачів та пероксиду бензоїлу як ініціатора. Відомо, що реакцію зшивання можна здійснювати в місці дефекту кістки *in situ* з утворенням пористого матеріалу *in vivo* завдяки чому заростання кісток буде відбуватися швидше. Від співвідношення гідроксиапатиту і розчинних солей кальцію залежить пористість матеріалу, і як наслідок подальша область застосування готового продукту,

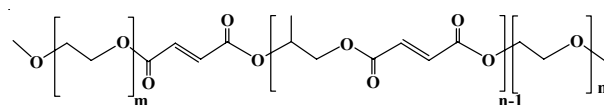


Рис. 8. Структурна формула ППФ/ метоксиполіетиленгліколю

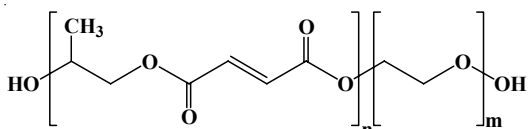


Рис. 9. Структурна формула гідрогелю

зокрема при дефектах, спричинених хірургічним видаленням інфікованих після травми тканин, після попередньої операції з видалення пухлини та заміни імплантатів.

Відомі композиційні матеріали, отримані реакцією зшивання ППФ із ВП, метилметакрилатом та сумішшю ВП із метилметакрилатом із наступним наповненням гідроксіапатитом різної кількості [38, 39]. Встановлено, що підвищення кількості наповнювача сприяє покращенню механічних властивостей та сповільнює біодеградацію. Інкубація отриманих композитів у модельному середовищі підтвердила їхню біологічну активність шляхом утворення шару гідроксіапатиту на поверхні імплантату. Змінюючи механічні властивості та швидкість біодеградації композитів можна адаптувати їх до використання в ортопедії.

Авторами [40] розроблено кополімер ППФ–2-гідроксіетил метакрилат за різного співвідношення компонентів із використанням ініціатора пероксиду бензоїлу. Дослідження отриманих кополімерів показали, що введення 2-гідроксіетил метакрилату сприяє покращенню властивостей кополімеру, а саме здатності до набухання, швидкості біодеградації порівняно з традиційним ППФ-ВП. Збільшення вмісту 2-гідроксіетил метакрилату приводить до поліпшення механічних властивостей, гідрофільності та набухання кополімерів. Завдяки достатній міцності та біосумісності кополімер ППФ–2-гідроксіетил метакрилат – перспективний матеріал для відновлення тарзальних дефектів повік.

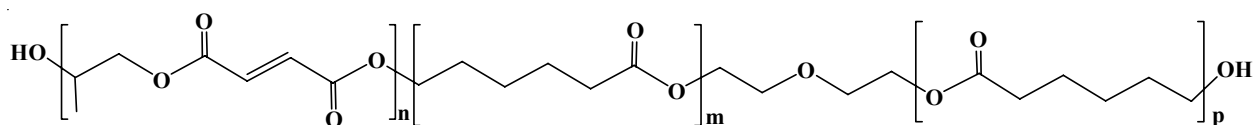


Рис. 10. Структурна формула кополімерів ППФ-ко-ПКЛ

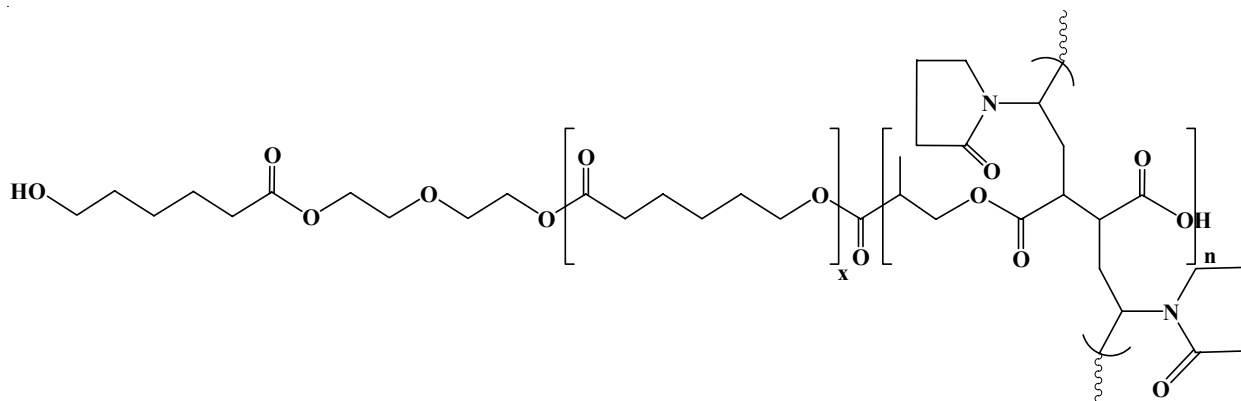


Рис. 11. Структурна формула ППФ-ко-полікапролактон-ВП

Відомий гідрогель полі(пропіленфумарат-ко-етиленгліколь) (рис. 9) синтезований із ППФ і поліетиленгліколю з використанням каталізатора триоксиду стибію за різного вмісту та різної молекулярної маси етиленгліколю. Проведені дослідження адгезії та агрегації тромбоцитів на гідрогелях показують, що полі(пропіленфумарат-ко-етиленгліколі) можуть бути успішно використані для попередження тромбозу [41, 42]. Отримані кополімери запропоновані як ін'єкційні матеріали, що полімеризуються *in situ*, для доставки культивованих ендотрахеальних клітин, які можуть бути введені в артеріальний простір за допомогою катетера з системою доставки. Проведені дослідження біосумісності *in vivo* показали ранозагоюючу підшкірну реакцію на розроблений матеріал [43].

Авторами розроблено композиційні матеріали, які є двофазною системою, що складається з порошкоподібної фази – мікрочастинок зшитого ППФ, та рідкої фази – ненасиченого лінійного ППФ, ВП та N,N-диметилтолуїдину як каталізатора. Зшиті мікрочастинки отримували реакцією ППФ і ВП із використанням пероксиду бензоїлу як ініціатора з наступним подрібненням готового продукту до порошку. Встановлено, що збільшення вмісту мікрочастинок, як і зміна розміру частинок та концентрації N,N-диметилтолуїдину, спричиняє зростання міцності та модуля при стисканні. Отримані матеріали запропоновані як ін'єкційний біодеградуєчий кістковий цемент для використання у черепно-лицевій хірургії [44].

У роботах [23, 45, 46] із ППФ і полікапролактон діолів (α,ω -дигідрокси полі(ϵ -капролактон) (ПКЛ) отримано ряд кополімерів ППФ-ко-ПКЛ (рис. 10) за різного співвідношення компонентів і різної молекулярної маси ПКЛ для використання як ін'єкційного біоматеріалу *in situ*. Отримані полімерні матеріали, які мають різну структуру та властивості, можуть задовольняти вимоги

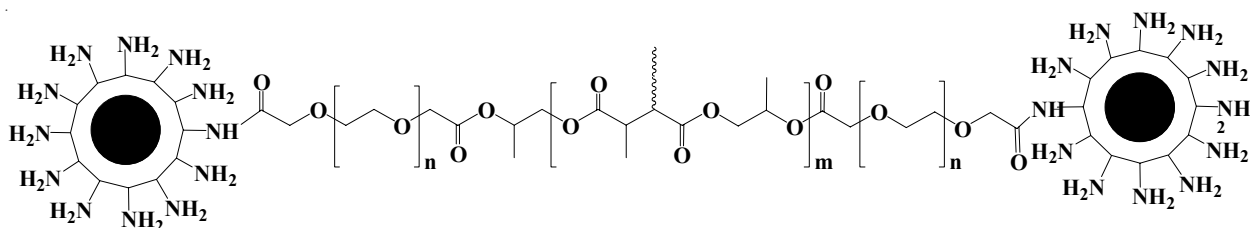


Рис. 12. Структурна формула композитів ППФ-ко-етиленгліколь/магнетиту

щодо застосування як у тканинній інженерії, так і для регенерації кісток, хрящів і нервових трубок.

Авторами [47] з ППФ і полікапролактону отримано ін'єкційний біодеградуєчий кополімер ППФ-ко-полікарлактон, який затвердіває за температури, близької до фізіологічної, за співвідношення 50/50, має гарну біосумісність і фізико-механічні властивості, подібні до трабекулярної кістки. Для реакції зшивання використовували ініціатор пероксид бензоїлу та прискорювач N,N-диметил-*n*-толуїдин. Отриманий кополімер запропонований для використання як синтетичний замітник кістки, що здатний полімеризуватися *in situ*.

Отримано композиційний матеріал ППФ-ко-полікарлактон-ВП (рис. 11) із армуючим наповнювачем кевлар за наявності ініціатора пероксид бензоїлу та прискорювача N,N-диметиланіліну, а також композиційний матеріал ППФ-ко-полікарлактон-ВП із армуючим наповнювачем гідроксіапатитом. Композити, армовані гідроксіапатитом, мають покращені механічні властивості та здатність до набухання. Отримані – біодеградуєчі полімерні матеріали використовуються як біологічно абсорбуючі вироби для фіксації кісток, властивості яких можуть бути змінені варіюванням кількості наповнювача залежно від передбачуваного використання. Крім того, композити з кевлар демонструють значно нижчу швидкість біодеградації, тому вибір наповнювача має залежати від необхідного терміну використання біополімеру [48].

Розроблені та охарактеризовані композити (рис. 12), що містять аміно-функціональні мікрочастинки магнетиту (MagP®-NH₂), ковалентно зв'язані із сіткою ППФ-ко-етиленгліколь. Отримували композити реакцією радикальної полімеризації ППФ і ВП як мономеру та поліетиленгліколю в розчині диметилформаміду з використанням ініціатора пероксид бензоїлу та прискорювача N-диметил-*n*-толуїдину. Встановлено, що мікрочастинки істотно поліпшили хімічну стабільність, здатність до біологічного розкладання та антибактеріальну активність кополімеру. Було виявлено, що морфологію та властивості композитів можна регулювати шляхом зміни масового співвідношення мікрочастинок і кополімеру. Оптимальне співвідношення (10:90) приводить до покращеної комбінації магнітних, механічних, реологічних та антибактеріальних властивостей. Розроблені біокомпозити чутливі до магнітного поля та можуть бути використані для заміни м'яких тканин

[49].

Відомі [21] композити ППФ/поліетиленглікольоксид графіту (рис. 13) за різної концентрації оксиду графіту. Збільшення концентрації оксиду графіту приводило до покращення гідروفільності, водопоглинання, зростання швидкості біодеградації, здатності до адсорбції білка та термічної стабільності. Досліджені композити нетоксичні та зберігають достатні жорсткість і міцність за фізіологічних умов, що забезпечує ефективну підтримку при формуванні кісткової тканини. Досліджено антибактеріальну активність щодо грампозитивних і грамотригативних мікроорганізмів, встановлено підвищення біоцидного ефекту при збільшенні концентрації оксиду графіту. Отримані матеріали мають великий потенціал при використанні для відновлення кісткової тканини.

Розроблено та досліджено клей, наповнений частинками нанобіоактивного скла на основі ППФ і гідроксіетилметакрилату як мономеру (рис. 14), з використанням пероксид бензоїлу як ініціатора та N,N-диметиланіліну як прискорювача [50]. Введення гідроксіетилметакрилату в полімерну матрицю на основі ППФ приводить до покращення механічних властивостей, посилення біомінералізації та процесу біодеградації. За умов *in vitro* композит показав гарну адгезію до вологої поверхні кісток і біологічну активність за рахунок шару гідроксіапатиту, який сформувався на поверхні. За результатами випробувань біосумісний, біодеградуєчий композит із частинками нанобіоактивного скла може бути використаний як біомедичний матеріал, зокрема при ортопедичних операціях як біодеградуєчий клей для кісткової тканини.

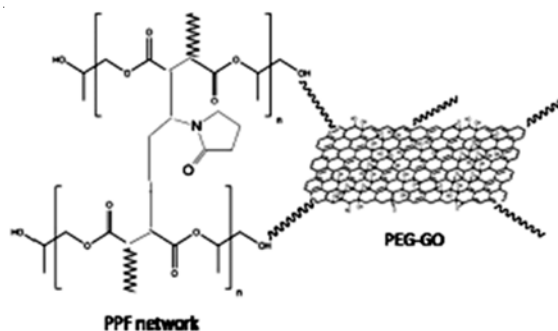


Рис. 13. Структурна формула композиту ППФ/поліетиленглікольоксид графіту

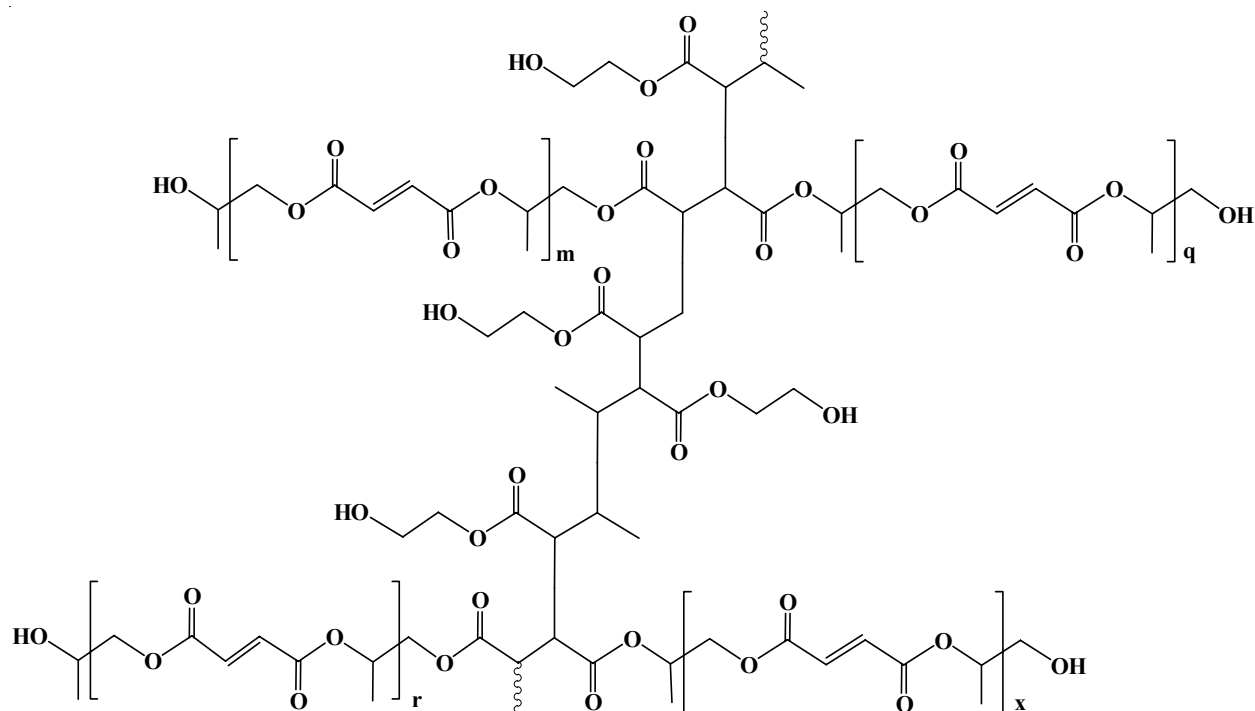


Рис. 14. Структурна формула композиту ППФ / гідроксіетилметакрилату

На основі ППФ, функціоналізованого малеїновим ангідридом, нановолокон TiO_2 різної концентрації та ВП із використанням ініціатора пероксид бензоїлу отримано нанокompозити TiO_2 -ППФ (рис. 15) [51]. Результати досліджень показали, що введення TiO_2 в полімерну матрицю спричиняє покращені термічну стабільність і міцнісні характеристики. Авторами встановлено, що композит TiO_2 -ППФ може бути біоматеріалом для потенційного використання в тканинній інженерії як кістковий цемент.

Полімерні матеріали на основі ППФ для медицини, отримані фотоініційованою полімеризацією.

Одним із методів отримання композиційних матеріалів на основі ППФ є фотополімеризація з використанням оксиду біс(2,4,6-триметилбензоїл)фенілфосфіну. При цьому не потрібні мономери для покращення механічних властивостей, тому що ППФ, зшиті з вико-

ристанням фотоініціаторів, утворюють достатньо зшиті матеріали. Механізм полімеризації, ініційованої оксидом біс(2,4,6-триметилбензоїл)фенілфосфіном, є радикальним доповненням до подвійних зв'язків при УФ-опроміненні, за якого утворюються дві пари радикалів: фосфінольний та бензоільний. Фосфінольні радикали більш реакційноздатні, ніж бензоільні [4].

Отримано біодеградабельні полімерні сітки діетилфумарат-ППФ із використанням фотоініціатора біс(ацил)фосфін оксиду за різного вмісту діетилфумарату (від 0 до 75 %), варіюючи таким чином в'язкість суміші, модуль пружності від 20 до 200 МПа та міцності при розриві 20–70 МПа. За механічними властивостями зшиті діетилфумарат-ППФ можна порівняти з трабекулярною кісткою, що дає можливість використання їх в тканинній інженерії при лікуванні дефектів кісткової тканини людини з критичними розмірами [8].

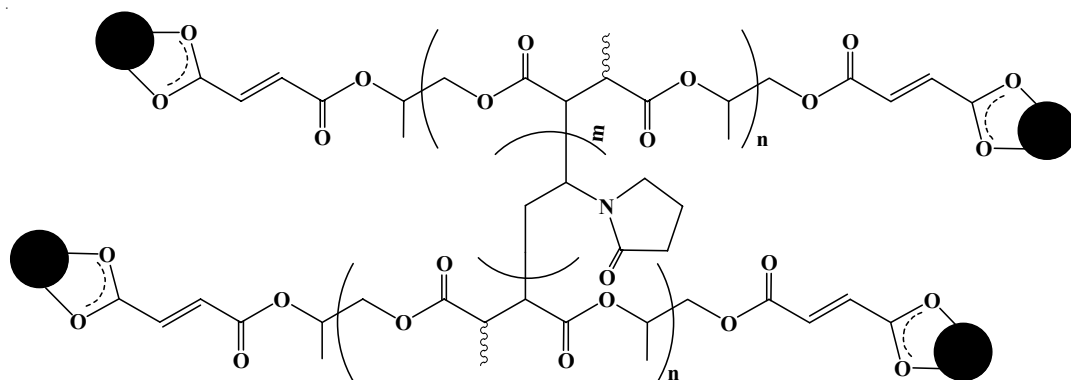


Рис. 15. Структурна формула нанокompозитів

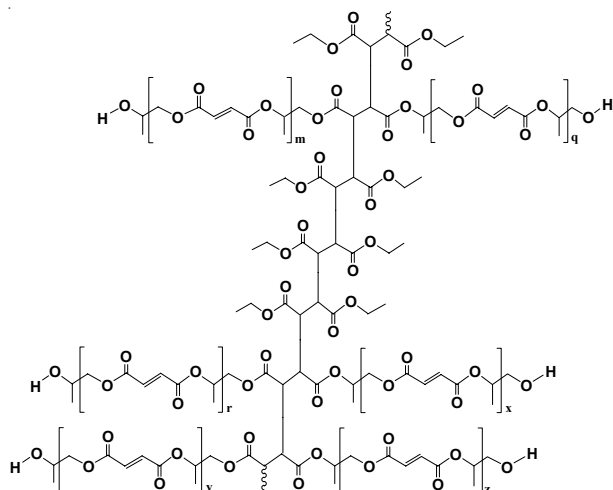


Рис. 16. Структурна формула ППФ/діетилфумарату

Авторами [25, 52] на основі ППФ і діетилфумарату під дією УФ-опромінення з використанням фотоініціатора оксиду біс(2,4,6-триметилбензоїл)фенілфосфіну отримано полімер сітчастої структури (рис. 16), який запропонований як кістковий імплантат. Отриманий матеріал має оптимальні механічні властивості (модуль пружності до 195 МПа та міцність при розриві до 68,8 МПа) для заміни трабекулярної кістки. При виборі діетилфумарату автори керувалися наявністю подвійних зв'язків, які будуть брати участь у реакції зшивання, та естерних груп, що сприяють біодеградації отриманого матеріалу. Особливості такого використання визначають специфічні властивості олігоестеру та самого композиційного матеріалу.

Відомі сітки ППФ/ППФ-діакрилат, отримані фотоотвердненням УФ-світлом із використанням фотоініціатора біс(2,4,6-триметилбензоїл)фенілфосфіноксиду за різного співвідношення подвійних зв'язків компонентів ППФ і ППФ-діакрилату. Встановлено, що γ -стерилізація отриманих матеріалів сприяє покращенню механічних властивостей, що дає можливість використання їх як ефективного засобу для зміцнення матеріалу, а також забезпечує необхідну стерилізацію перед імплантацією. Результати досліджень свідчать про можливість використання отриманого полімерного матеріалу як біодеградуючого біоматеріалу для ортопедичних імплантатів [7, 26].

У роботі [9] з ППФ фотоініційованою полімеризацією УФ-опроміненням із використанням ініціатора біс(2,4,6-триметилбензоїл)фенілфосфіноксиду та порутворювача хлориду натрію отримано полімерні матеріали з різною морфологією пор, яка залежить від вмісту порутворювача. При імплантації досліджуваних матеріалів в дефекти черепа піддослідних тварин виявлено вrostання кістки в ППФ. Дослідження показали, що отримані полімерні матеріали біодеградбельні, біосумісні та можуть бути використані для відновлення кісткової тканини. Для стимулювання ос-

теогенезу використаний остеоіндуктивний фактор – трансформуючий фактор росту β -1. Отримані матеріали на основі ППФ можуть бути придатні для створення остеоіндуктивних замінників кісткового трансплантату [53].

Відомі пористі полімерні матеріали, отримані УФ-опроміненням із ППФ, β -трикальційфосфату та трансформуючого фактора росту β -2 з використанням фотоініціатора біс(2,4,6-триметилбензоїл)фенілфосфіноксиду. Композиційні матеріали з трансформуючим фактором росту β -2 при імплантації показали утворення кісткової тканини. За результатами досліджень такі композити можуть бути використані для виготовлення імплантатів для відновлення черепних дефектів великого розміру [12].

Авторами [27] з ненасиченого олігоестеру та 2-гідрокси-2-метил-1-фенілпропанону синтезовано композиційний матеріал під дією опромінення ртутною лампою низького тиску без доступу повітря, призначений для використання в медицині для заміщення кісткової тканини.

У роботах [16, 54] УФ-опроміненням отримано полімерні матеріали ППФ/полі(ВП) із офтальмологічним препаратом ацетазоламідом і тимолол малеатом із використанням фотоініціатора оксиду біс(2,4,6-триметилбензоїл)фенілфосфіну. Підвищення гідрофільності отриманих матеріалів і здатності пролонговано вивільняти офтальмологічні лікарські препарати авторами було досягнуто шляхом варіювання кількості поліетиленгліколю та збільшення кількості ВП у системі. Дослідження підтвердили прискорення вивільнення офтальмологічних препаратів із гідрофільних полімерних матриць ППФ/ПВП при зростанні концентрації ВП і модифікатора поліетиленгліколю, що дає змогу коректувати швидкість вивільнення лікарських речовин із полімерних матриць та може бути адаптовано для різних терапевтичних потреб. Отриманий матеріал може бути використаний як полімерна основа при створенні полімерних лікарських форм пролонгованої дії. Авторами [14] проведена гістологічна оцінка реакції м'яких тканин на імплантати та підтверджена їх біосумісність із відсутністю ознак значної запальної реакції на імплантований матеріал. Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* вказують на те, що полімерні матеріали на основі ППФ, отримані фотоініційованою полімеризацією – це універсальні засоби довготривалого вивільнення офтальмологічних лікарських речовин із полімерної матриці.

Авторами [22] отримані біоабсорбуючі пористі композити ППФ, покриті трьома фосфатами кальцію різного складу (β -трикальційфосфат, гідроксіапатит, двофазний фосфат кальцію) у поєднанні з рекомбінантним кістковим морфогенетичним білком-2 людини (rhBMP-2) з використанням фотоініціатора бісфеніл(2,4,6-триметилбензоїл)фосфін оксиду. Дослідження динаміки вивільнення rhBMP-2 показало кумулятивне

вивільнення остеоіндукційного фактора росту [55] з одночасним ростом кісткової тканини за результатами гістологічних досліджень *in vivo*. Розроблені композиції ППФ з покриттям фосфату кальцію можуть бути використані для заміщення дефектів кісткової тканини.

Відомі фотозшиті біоматеріали ППФ/полікапролактонфумарат, отримані з ППФ та полікапролактонфумарату під дією УФ-світла за наявності фотоініціатора бісфеніл (2,4,6-триметилбензоїл) фосфіноксиду [56–58]. Встановлено, що змінюючи вміст ППФ можна контролювати властивості полімерних матеріалів. Так фотозшиті композиції, які містять більше 25 % ППФ, за фізико-механічними властивостями можна порівняти з кісткою, тоді як композиції із вмістом менше 25 % ППФ із сидничним нервом пацюків. Тому зшиті ППФ/полікапролактонфумарати дають широкий спектр біоматеріалів для заміни як твердих, так і м'яких тканин, зокрема в інженерії кісткової та нервової тканини. При дослідженні біосумісності *in vitro* встановлено, що ППФ/полікапролактонфумарат із вмістом 50 % ППФ проявляє стійку клітинну адгезію та проліферацію. Синтезовані ППФ/полікапролактонфумарати призначені для регенерації периферичних нервів, біосумісності та мають достатню міцність для утримання швів у місці імплантації [59].

У роботі [13] отримано біодеградуєчі полімерні матриці ППФ/ВП, які містять протизапальну лікарську речовину флуоцинолон ацетонід із використанням фотоініціатора бісфеніл(2,4,6-триметилбензоїл)фосфін оксиду, для довгострокової доставки лікарських речовин при лікуванні хронічних розладів заднього сегмента ока.

Розроблено композиції з флуоцинолон ацетонідом із використанням біосумісного органічного розчинника N-метил-2-піролідон із наступним осадженням полімеру *in situ* [15]. Також отримано полімерні матриці з використанням фотоініціатора біс(2,4,6-триметилбензоїл)фенілфосфіноксиду, які характеризуються тривалим вивільненням лікарської речовини. Досліджувані ін'єкційні біодеградабельні матриці – це потенційні системи довготривалої доставки ліків для лікування захворювань заднього сегмента ока.

Біоматеріал на основі ППФ, отриманий фотоініційованою полімеризацією, можна використовувати як ін'єкційний матеріал для інкапсуляції клітин у тканинній інженерії з високим рівнем життєдіяльності оточуючих клітин [30].

Використовуючи вищезазначений матеріал методом термоотверднення нами було отримано ряд

біологічно активних композиційних матеріалів на основі олігооксипропіленфумарату (ООПФ), ВП і диметакрилат триетиленгліколю (ТГМ), які містять у своєму складі імуномодулятор левамизол (6 % мас.) за різного вмісту ВП (від 10 до 50 % мас.) [60]. За такого ж співвідношення компонентів отримано ряд композиційних матеріалів на основі ООПФ, ТГМ і стиролу, які містять у своєму складі імуномодулятор левамизол (6 % мас.) [61]. Отримані композиційні матеріали на основі потрійних композитів мають високі показники модуля пружності при стисненні, характеризуються пролонгованим вивільнення імуномодулятора левамизолу, який активує клітинний імунітет у місці використання [62], та здатністю до біодеградації [63]. Отже ці матеріали можна рекомендувати як імплантати кісткової тканини, які витримують високі навантаження, при заміщенні дефектів кісткової тканини.

Отже, зважаючи на вищезазначене, ППФ і композиції на його основі можуть мати потенційне застосування як ін'єкційний, біодеградабельний, ортопедичний матеріал. Основна перевага ненасичених полімерів – можливість заповнювати скелетні дефекти будь-якої форми та розміру з мінімальним хірургічним втручанням *in vivo*. Композиційний матеріал на основі ППФ має достатні механічні властивості для заміни трабекулярної кістки людини, що дуже важливо при заміні губчастих кісток людини, особливо в місцях, що піддаються великим навантаженням [5].

Всі вищеповисані полімерні матеріали на основі фумарату мають свою структуру та унікальний набір фізико-механічних властивостей. Враховуючи різноманітність структури і функцій тканин людини кожен із цих біоматеріалів може бути адаптований для конкретних випадків застосування, починаючи від інкапсуляції клітини до передачі генів. Біодеградація таких полімерів у поєднанні з легкістю їх модифікації створюють умови для використання їх у тканинній інженерії як матеріалів для різних типів тканин [19].

Отже, аналіз літературних джерел показав, що синтез і використання ненасичених естерів, зокрема пропіленфумаратів при створенні біоматеріалів, набуває все більшого розвитку у наукових дослідженнях і має перспективу при застосуванні в медичній практиці, а саме в тканинній інженерії, що пов'язано насамперед із високими фізико-механічними властивостями, біосумісністю та здатністю до біодеградації без повторного оперативного втручання для їх видалення.

Література

1. Volova T.G., Shishatskaia E.I., Mironov P.V. Materials dlia meditsiny, kletochnoy i tkanevoy inzhenerii. Krasnoarsk: IPK SFU, 2009: 262 [Russia].
2. Kasper F.K., Tanahashi K., Fisher J.P., Mikos A.G. Synthesis of Poly(Propylene Fumarate). Nature Protocols, 2009, 4, no. 4: 518 – 525. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.24>
3. He S., Timmer M.D., Yaszemski M.J., Yasko A.W.,

- Engel P.S., Mikos A.G. Synthesis of biodegradable poly(propylene fumarate) networks with poly(propylene fumarate)-diacrylate macromers as crosslinking agents and characterization of their degradation products. *Polymer*, 2001, **42**, no. 3: 1251–1260. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(00\)00479-1](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(00)00479-1)
4. Westbrook E.G. Bone Tissue Engineering Incorporating Poly(Propylene Fumarate) Composites: A Mini Review. *Nano LIFE*, 2016, **6**, no. 3-4:1642011-1 – 1642011-10.
5. Peter S.J., Yaszemski M.J., Suggs L.J., Payne R.G., Langer R., Hayes W.C., Unroe M.R., Alemany L.B., Engel P.S., Mikos A.G. Characterization of partially saturated poly(propylene fumarate) for orthopaedic application. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 1997, **8**, no. 11: 893–904. <https://doi.org/10.1163/156856297X00074>
6. Shung A.K., Timmer M.D., Jo S., Engel P.S., Mikos A.G. Kinetics of poly(propylene fumarate) synthesis by step polymerization of diethyl fumarate and propylene glycol using zinc chloride as a catalyst. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2002, **13**, no. 1: 95–108. <https://doi.org/10.1163/156856202753525963>
7. Timmer M.D., Carter C., Ambrose C.G., Mikos A.G. Fabrication of poly(propylene fumarate)-based orthopaedic implants by photo-crosslinking through transparent silicone molds. *Biomaterials*, 2003, **24**, no. 25: 4707–4714. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00364-8](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00364-8)
8. Cooke M.N., Fisher J.P., Dean D., Rimnac C., Mikos A.G. Use of stereolithography to manufacture critical-sized 3D biodegradable scaffolds for bone ingrowth. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2003, **64B**, no. 2: 65–69. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.10485>
9. Fisher J.P., Vehof J.W.M., Dean D., van der Waerden J.P.C.M., Holland T.A., Mikos A.G., Jansen J.A. Soft and hard tissue response to photocrosslinked poly(propylene fumarate) scaffolds in a rabbit model. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2002, **59**, no. 3: 547–556. <https://doi.org/10.1002/jbm.1268>
10. Hedberg E.L., Kroese-Deutman H.C., Shih C.K., Lemoine J.J., Liebschner M.A.K., Miller M.J., Yasko A.W., Crowther R.S., Carney D.H., Mikos A.G., Jansen J.A. Methods: a comparative analysis of radiography, microcomputed tomography, and histology for bone tissue engineering. *Tissue Engineering*, 2005, **11**, no. 9/10: 1356–1367. <https://doi.org/10.1089/ten.2005.11.1356>
11. Dean D., Topham N.S., Meneghetti S.C., Wolfe M.S., Jepsen K., He S., Chen J.E.-K., Fisher J.P., Cooke M., Rimnac C., Mikos A.G. Poly(propylene fumarate) and poly(DL-lactic-co-glycolic acid) as scaffold materials for solid and foam-coated composite tissue-engineered constructs for cranial reconstruction. *Tissue Engineering*, 2003, **9**, no. 3: 495–504. <https://doi.org/10.1089/107632703322066679>
12. Dean D., Wolfe M.S., Ahmad Y., Totonchi A., Chen J.E.-K., Fisher J.P., Cooke M.N., Rimnac C.M., Lennon D.P., Caplan A.I., Topham N.S., Mikos A.G. Effect of transforming growth factor beta 2 on marrow-infused foam poly(propylene fumarate) tissue-engineered constructs for the repair of critical-size cranial defects in rabbits. *Tissue Eng*, 2005, **11**, no. 5/6: 923–939. <https://doi.org/10.1089/ten.2005.11.923>
13. Haesslein A., Ueda H., Hacker M.C., Jo S., Ammon D.M., Borazjani R.N., Kunzler J.F., Salamone J.C., Mikos A.G. Long-term release of fluocinolone acetonide using biodegradable fumarate-based polymers. *Journal of Controlled Release*, 2006, **114**: 251–260. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.05.024>
14. Hacker M.C., Haesslein A., Ueda H., Foster W. J., Garcia C.A., Ammon D.M., Borazjani R.N., Kunzler J.F., Salamone J.C., Mikos A.G. Biodegradable fumarate-based drug-delivery systems for ophthalmic applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2009, **88A**, no. 4: 976–989.
15. Ueda H., Hacker M.C., Haesslein A., Jo S., Ammon D.M., Borazjani R.N., Kunzler J.F., Salamone J.C., Mikos A.G. Injectable, in situ forming poly(propylene fumarate)-based ocular drug delivery systems. *J Biomed Mater Res A*, 2007, **83**, no. 3: 656–666. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31226>
16. Haesslein A., Hacker M.C., Mikos A.G. Effect of macromer molecular weight on in vitro ophthalmic drug release from photo-crosslinked matrices. *Acta Biomaterialia*, 2008, **4**, no. 1: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.08.011>
17. Hedberg E.L., Kroese-Deutman H.C., Shih C.K., Crowther R.S., Carney D.H., Mikos A.G., Jansen J.A. Effect of varied release kinetics of the osteogenic thrombin peptide TP508 from biodegradable, polymeric scaffolds on bone formation in vivo. *J Biomed Mater Res A*, 2005, **72**, no. 4: 343–353. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30265>
18. Hedberg E.L., Tang A., Crowther R.S., Carney D.H., Mikos A.G. Controlled release of an osteogenic peptide from injectable biodegradable polymeric composites. *Journal of Controlled Release*, 2002, **84**, no. 3: 137–150. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(02\)00261-4](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(02)00261-4)
19. Temenoff J.S., Kasper F.K., Mikos A.G. Fumarate-based Macromers as Scaffolds for Tissue Engineering Applications, Vol. 3, **Chapter 5**. In book: *Topics in Tissue Engineering*. N. Ashammakhi, R.L. Reis, E. Chiellini, Oulu, 2007: 6.1–6.16.
20. Peter S.J., Suggs L.J., Yaszemski M.J., Engel P.S., Mikos A.G. Synthesis of poly(propylene fumarate) by acylation of propylene glycol in the presence of a proton scavenger, 1999, **10**, no. 3: 363–373.
21. Diez-Pascual M., Diez-Vicente A.L. Poly(propylene fumarate)/Polyethylene Glycol-Modified Graphene Oxide Nanocomposites for Tissue Engineering. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2016, **8**, no. 28: 17902–17914. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b05635>
22. Dadsetan M., Guda T., Runge M.B., Mijares D., LeGeros R.Z., LeGeros J.P., Silliman D.T., Lu L., Wenke J.C., Brown Baer P.R., Yaszemski M.J. Effect of calcium phosphate coating and rhBMP-2 on bone regeneration in rabbit calvaria using poly(propylene fumarate) scaffolds.

- Acta Biomater, 2015, **18**: 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.12.024>
23. Wang S., Lu L., Gruetzmacher J.A., Currier B.L., Yaszemski M.J. A Biodegradable and cross-linkable multiblock copolymer consisting of poly(propylene fumarate) and Poly(ϵ -caprolactone): synthesis, characterization, and physical properties. *Macromolecules*, 2005, **38**: 7358–7370. <https://doi.org/10.1021/ma050884c>
24. Fisher J.P., Holland T.A., Dean D., Engel P.S., Mikos A.G. Synthesis and properties of photocrosslinked poly(propylene fumarate) scaffolds. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2001, **12**, no. 6: 673–687. <https://doi.org/10.1163/156856201316883476>
25. Fisher J.P., Dean D., Mikos A.G. Photocrosslinking characteristics and mechanical properties of diethyl fumarate/poly(propylene fumarate) biomaterials. *Biomaterials*, 2002, **23**, no. 22: 4333–4343. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00178-3](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00178-3)
26. Timmer M.D., Ambrose C.G., Mikos A.G. Evaluation of thermal- and photo-crosslinked biodegradable poly(propylene fumarate)-based networks. *J Biomed Mater Res*. 2003, **66A**, no. 4: 811–818. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.10011>
27. Bondarenko P.A., Rozhnova R.A., Galatenko N.A. Synthesis of new oligooxypolypropylene fumarates and study of their photoinitiated copolymerization. *Dopov. Nac. acad. nauk Ukr. (Rus.)*, 2011, no. 5: 135–140.
28. Patent 4,722,948A USA, Bone replacement and repair putty material from unsaturated polyester resin and vinyl pyrrolidone. J.E. Sanderson. Publ. 02.02.1988.
29. Bondarenko P.A., Rudenchik T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A. Synthesis and methods of purification of oligooxypolypropylene fumarates. *International Polymer Science & Technology*, 2014, **41**, no. 2: 57–60. <https://doi.org/10.1177/0307174X1404100210>
30. Fisher J.P., Dean D., Engel P.S., Mikos A.G. Photoinitiated polymerization of biomaterials. *Annual Review of Materials Research*, 2001, **31**, no. 1: 171–181. <https://doi.org/10.1146/annurev.matsci.31.1.171>
31. Peter S.J., Miller S.T., Zhu G., Yasko A.W., Mikos A.G. In vivo degradation of a poly(propylene fumarate)/ β -tricalcium phosphate injectable composite scaffold. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1998, **41**, no. 1: 1–7. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199807\)41:1<1::AID-JBM1>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199807)41:1<1::AID-JBM1>3.0.CO;2-N)
32. Peter S.J., Kim P., Yasko A.W., Yaszemski M.J., Mikos A.G. Crosslinking characteristics of an injectable poly(propylene fumarate)/ β -tricalcium phosphate paste and mechanical properties of the crosslinked composite for use as a biodegradable bone cement. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1999, **44**, no. 3: 314–321. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(19990305\)44:3<314::AID-JBM10>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(19990305)44:3<314::AID-JBM10>3.0.CO;2-W)
33. Chang C-H, Liao T-C, Hsu Y-M, Fang H-W, Chen C-C, Lin F-H. A poly(propylene fumarate)–Calcium phosphate based angiogenic injectable bone cement for femoral head osteonecrosis. *Biomaterials*, 2010, **31**: 4048–4055. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.01.124>
34. Shi X., Hudson J.L., Spicer P.P., Tour J.M., Krishnamoorti R., Mikos A.G. Rheological behaviour and mechanical characterization of injectable poly(propylene fumarate)/single-walled carbon nanotube composites for bone tissue engineering. *Nanotechnology*, 2005, **16**, no. 7: S531–S538. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/16/7/030>
35. He S.L., Yaszemski M.J., Yasko A.W., Engel P.S., Mikos A.G. Injectable biodegradable polymer composites based on poly(propylene fumarate) crosslinked with poly(ethylene glycol)-dimethacrylate. *Biomaterials*, 2000, **21**, no. 23: 2389–2394. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00106-X](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00106-X)
36. Behravesheh E., Shung A.K., Jo S., Mikos A.G. Synthesis and characterization of triblock copolymers of methoxy poly(ethylene glycol) and poly(propylene fumarate). *Biomacromolecules*, 2002, **3**, no. 1: 153–158. <https://doi.org/10.1021/bm010137x>
37. Lewandrowski K.U., Gresser J.D., Wise D.L., Trantolo D.J. Bioresorbable bone graft substitutes of different osteoconductivities: a histologic evaluation of osteointegration of poly(propyleneglycol-co-fumaric acid)-based cement implants in rats. *Biomaterials*, 2000, **21**, no. 8: 757–764. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(99\)00179-9](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(99)00179-9)
38. Kamel N.A., Abd-El-Messieh S.L., Mansour S.H., Iskander B.A., Khalil W.A., Abd-El Nour K.N. Biophysical properties of crosslinked poly(propylene fumarate)/hydroxyapatite nanocomposites. *Romanian Journal of Biophysics*, 2012, **22**, no. 3–4: 189–214,
39. Kamel N.A., Abou-Aiaad T.H., Iskander B.A., Khalil S.K.H., Mansour S.H., Abd-El-Messieh S.L., Abd-El-Nour K.N. Biophysical Studies on Bone Cement Composites Based on Polyester Fumarate. *Journal of Applied Polymer Science*, 2010, **116**: 876–885.
40. Gao Q., Hu B., Ning Q., Ye C., Xie J., Ye J., Gao C. A primary study of poly(propylene fumarate)–2-hydroxyethyl methacrylate copolymer scaffolds for tarsal plate repair and reconstruction in rabbit eyelids. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, no. 3: 4052–4062. <https://doi.org/10.1039/C5TB00285K>
41. Suggs L.J., West J.L., Mikos A.G. Platelet adhesion on a bioresorbable poly(propylene fumarate-co-ethylene glycol) copolymer. *Biomaterials*, 1999, **20**: 683–690. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(98\)00226-9](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(98)00226-9)
42. Suggs L.J., Payne R.G., Yaszemski M.J., Alemany L.B., Mikos A.G. Synthesis and Characterization of a Block Copolymer Consisting of Poly(propylene fumarate) and Poly(ethylene glycol). *Macromolecules*, 1997, **30**: 4318–4323. <https://doi.org/10.1021/ma970312v>
43. Suggs L.J., Mikos A.G. Development of Poly(Propylene Fumarate-co-Ethylene Glycol) as an Injectable Carrier for Endothelial Cells. *Cell Transplantation*, 1999, **8**: 345–350. <https://doi.org/10.1177/096368979900800402>
44. Henslee A.M., Gwak D-H, Mikos A.G., Kasper F.K. Development of a biodegradable bone cement for

- craniofacial applications. *J Biomed Mater Res Part A*, 2012, **100 A**, no. 9: 2252–2259.
45. Yan J., Li J.M., Runge M.B., Dadsetan M., Chen Q.S., Lu L.C., Yaszemski M.J. Cross-linking characteristics and mechanical properties of an injectable biomaterial composed of polypropylene fumarate and polycaprolactone co-polymer. *J Biomat Sci Polym Ed*, 2011, **22**: 489–504. <https://doi.org/10.1163/092050610X487765>
46. Guo J., Liu X., Miller II A.L., Waletzki B.E., Yaszemski M.J., Lu L. Novel Porous Poly(propylene Fumarate-co-caprolactone) Scaffolds Fabricated by Thermally Induced Phase Separation. *Journal of Biomedical Materials Research: Part A*, 2017, **105**, no. 1: 226–235. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35862>
47. Fang Z., Giambini H., Zeng H., Camp J.J., Dadsetan M., Robb R.A., An K-N, Yaszemski M.J., Lu L. Biomechanical Evaluation of an Injectable and Biodegradable Copolymer P(PF-co-CL) in a Cadaveric Vertebral Body Defect Model. *Tissue engineering: Part A*, 2014, **20**, no. 5 and 6: 1096–1102.
48. Jayabalan M. Studies on Poly(propylene fumarate-co-caprolactone diol) Thermoset Composites towards the Development of Biodegradable Bone Fixation Devices. *International Journal of Biomaterials*, 2009, 2009.
49. Diez-Pascual A.M., Diez-Vicente A.L. Magnetic Fe₃O₄@poly(propylene fumarate-coethylene glycol) core-shell biomaterials. *The Royal Society of Chemistry*, 2017, **7**, no. 17: 10221–10234.
50. Shahbazi S., Moztarzadeh F., G. Mir Mohamad Sadeghi, Jafari Y. In vitro study of a new biodegradable nanocomposite based on poly propylene fumarate as bone glue. *Materials Science and Engineering C*, 2016, **69**: 1201–1209. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.08.035>
51. Salarian M., Xu W.Z., Biesinger M.C., Charpentier P.A. Synthesis and characterization of novel TiO₂-poly(propylene fumarate) nanocomposites for bone cementation. *Journal of Materials Chemistry B*, 2014, **2**, no. 32: 5119–5310. <https://doi.org/10.1039/C4TB00715H>
52. Pat. 6,753,358 B2 USA, A61L 27/00, A61L 27/18, C08L 67/06, C08L 67/00, C08F 002/50, C08F 022/00. Photocrosslinking of diethyl fumarate/poly(propylene fumarate) biomaterials. Fisher J.P., Mikos A.G. Publ. 22.06.2004.
53. Vehof J.W.M., Fisher J.P., Dean D., van der Waerden J.-P.C.M., Spauwen P.H.M., Mikos A.G., Jansen J.A. Bone formation in transforming growth factor beta-1 coated porous poly(propylene fumarate) scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2002, **60**, no. 2: 241–251. <https://doi.org/10.1002/jbm.10073>
54. Haesslein A., Hacker M.C., Ueda H., Ammon D.M., Borazjani R.N., Kunzler J.F., Salamone J.C., Mikos A.G. Matrix modifications modulate ophthalmic drug delivery from photo-cross-linked poly(propylene fumarate)-based networks. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2009, **20**, no. 1: 49–69. <https://doi.org/10.1163/156856208X393491>
55. Parry J.A., Olthof M.G.L., Shogren K.L., Dadsetan M., Wijnen A.V., Yaszemski M., Kakar S. Three-Dimension-Printed Porous Poly(Propylene Fumarate) Scaffolds with Delayed rhBMP-2 Release for Anterior Cruciate Ligament Graft Fixation. *Tissue Engineering: Part A*, 2017, **23**, no. 7-8: 1–7. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2016.0343>
56. Wang S., Kempen D.H., Simha N.K., Lewis J.L., Windebank A.J., Yaszemski M.J., Lu L. Photo-cross-linked hybrid polymer networks consisting of poly(propylene fumarate) and poly(caprolactone fumarate): controlled physical properties and regulated bone and nerve cell responses. *Biomacromolecules*, 2008, **9**: 1229–1241. <https://doi.org/10.1021/bm7012313>
57. Wang K., Cai L., Hao F., Xu X., Cui M., Wang S. Distinct cell responses to substrates consisting of poly(ε-caprolactone) and poly(propylene fumarate) in the presence or absence of cross-links. *Biomacromolecules*, 2010, **11**: 2748–2759. <https://doi.org/10.1021/bm1008102>
58. Wang S., Yaszemski M.J., Gruetzmacher J.A., Lu L. Photo-crosslinked poly(3-caprolactone fumarate) networks: Roles of crystallinity and crosslinking density in determining mechanical properties. *Polymer*, 2008, **49**: 5692–5699. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.10.021>
59. Wang S., Yaszemski M.J., Knight A.M., Gruetzmacher J.A., Windebank A.J., Lu L. Photo-crosslinked poly(ε-caprolactone fumarate) networks for guided peripheral nerve regeneration: Material properties and preliminary biological evaluations. *Acta Biomaterialia*, 2009, **5**: 1531–1542. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.12.015>
60. Rudenychuk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Nechaeva L.Yu., Kiselova T.O. Elaboration of composite materials on the basis of oligooxypropylene fumarate, triethylenglicol-dimethacrylate and N-vinylpyrrolidone, containing immunomodulator levamisole and research of dynamic its release. *Naukovi Zapysky NaUKMa (Ukr.)*, 2015, **170**: 53–58
61. Rudenychuk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Nechaeva L.Yu., Kiselova T.O. Synthesis of composite materials based on oligooxypropylene fumarate, triethylene glycol dimethacrylate, and styrene with prolonged release of levamisole. *Dopov. Nac. acad. nauk Ukr. (Ukr.)*, 2016, no. 11: 78–86.
62. Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Kulyesh D.V., Rudenychuk T.V., Kebuladze I.M. Properties of composite material with prolonged immunostimulation action as a potential bone implant. *Plastychna, rekonstruktyvna i estetychna hirurgiia (Ukr.)*, 2016, no. 3-4: 56–66.
63. Rudenychuk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Nechaeva L.Yu. The effects of the model biological medium on the structure and properties of composite materials with levamisole and the dynamics of the release of a drug substance. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii (Ukr.)*, 2018, no. 5: 140–148.

Надійшла до редакції 10 жовтня 2018 р.

Ненасыщенные эфиры и полимерные материалы на их основе медицинского назначения

Т.В. Руденчик, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины
48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

В обзоре рассмотрены ненасыщенные эфиры с двойными связями фумаровой кислоты, в частности пропиленфумараты, которые способны к реакции сополимеризации с образованием биодеструктурируемых полимерных материалов как перспективных полимерных матриц для высвобождения лекарственных препаратов. Синтез пропиленфумаратов и полимеров на их основе привлекает внимание многих ученых мира. Представлены методы синтеза, очистки, а также влияние выбора реагентов, катализаторов, ингибиторов и условий реакции на конечные свойства пропиленфумаратов. Продемонстрировано создание биополимеров на их основе с использованием различных мономеров, различными способами инициирования и их применение в медицинской практике. Показано, что полимерные материалы на основе пропиленфумаратов являются биосовместимыми, способными пролонгировано высвободить лекарственные вещества, способными к биодegradации, что обуславливает их применение без повторного оперативного вмешательства для удаления. Они являются перспективными материалами, пригодны для использования в качестве имплантационных материалов в реконструктивной хирургии.

Ключевые слова: полипропиленфумарат, сополимеризация, биодеструкция, биосовместимость, ортопедия, остеогенез.

Unsaturated esters and polymeric materials on their basis of medical applications

T.V. Rudenchyk, R.A. Rozhnova, N.A. Galatenko

Institute of Macromolecular Chemistry of NAS of Ukraine
48 Kharkivske shausse, Kyiv, 02160, Ukraine

The review is devoted to unsaturated esters with double bundles of fumaric acid, in particular to propylene fumarates, which are capable to reaction of copolymerization with the formation of biodegradable polymer materials as perspective polymeric matrices for release of substances drugs. Synthesis of propylene fumarates and polymers on their basis attracts the attention of many scientists of the world and is relevant. The methods of synthesis, purification, and also the influence of the choice of reagents, catalysts, inhibitors and reaction conditions on the final properties of propylene fumarates are presented. The creation of biopolymers on their basis with the use of different monomers, different methods of initiation, and application in medical practice has been demonstrated. It is shown that polymer materials based on propylene fumarates are biocompatible, capable to prolonged release of substances drugs, are capable to biodegradation, causing their applications without repeated surgical intervention for removal. They are perspective materials and are suitable for use as implantable materials in reconstructive surgery.

Keywords: poly(propylene fumarate), copolymerization, biodegradation, biocompatibility, orthopedics, osteogenesis.